

Studienprotokoll

Perioperative Beurteilung der Restleberfunktionskapazität mit dem ¹³C -Methacetin- Atemtest (ReLiF-Studie)

1. Prüfer

Studienleiter:

Dr. med. Georgios Makridis
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Asklepios Klinik Barmbek
Rübenkamp 220, 22307 Hamburg
Tel.: (040) 1818822811
E-Mail: g.makridis@asklepios.com

Kooperationspartner:

Prof. Dr. med. Karl J. Oldhafer
Chefarzt der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Asklepios Klinik Barmbek
Leiter Lehrstuhlbereich Allgemein- und Viszeralchirurgie am
Asklepios Campus Hamburg der Semmelweis Universität
Tel.: (040) 1818822811
E-Mail: k.oldhafer@asklepios.com

Dr. med. Michael Beumer
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Asklepios Klinik Barmbek
Tel.: (040) 1818829801
E-Mail: m.beumer@asklepios.com

Prof. Dr. med. Roland Brüning
Chefarzt der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
Asklepios Klinik Barmbek
Tel.: (040) 1818829700
E-Mail: r.bruening@asklepios.com

Dr. med. Bernd Feyerabend
MVZ Hanse Histologikum GmbH
Fangdieckstraße 75a, 22547 Hamburg
Tel.: (040) 707085320
E-Mail: b.feyerabend@asklepios.com

Laura Julie Schnitzler
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Asklepios Klinik Barmbek
Tel.: (040) 1818828635
E-Mail: l.schnitzler@asklepios.com

Biometriker:

Prof. Dr. Antonia Zapf
Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 741056361
E-Mail: a.zapf@uke.de

Abkürzungsverzeichnis:

DOB: delta-over-baseline
ICG: Indocyanin-Grün-Clearance
ISGLS: International Study Group of Liver Surgery
LiMAx: maximum liver function capacity
MELD: Model for End-Stage Liver Disease
PHLF: postoperative-liver-failure

2. Hintergrund:

Die Leberresektion ist die hauptsächliche kurative Therapieoption sowohl für primäre als auch für sekundäre Lebermalignitäten. Trotz der Verbesserung der Leberresektionstechniken und der perioperativen Patientenversorgung bleibt das postoperative Leberversagen (PHLF) mit einer -in aktuellen Fallserien- berichteten Inzidenz von 5 bis 10%, die gefürchtetste Komplikation besonders bei Patienten mit Zirrhose, Steatose oder eingeschränkter postchemotherapeutischer Leberqualität. Wegen der erhöhten Letalität des PHLF aber auch seiner Behandlungsresistenz trotz neuester intensivmedizinischer Maßnahmen ist seine Prävention von großem medizinischem Interesse. In diesem Sinne wurden bereits mehrere „Scoring“-Systeme sowie perioperative Identifikationsstrategien von Hochrisikopatienten entwickelt. Patientencharakteristika (z.B. Alter, Geschlecht, Komorbiditäten), Lebercharakteristika (z.B. Grad der Zirrhose/Fibrose der Leber, Cholestase, Hepatitis) sowie operationsspezifische Faktoren (z.B. Resektionsausmass und Komplexität, Blutverlust, Dauer des Pringle-Manövers) werden zu diesem Zweck berücksichtigt [8].

Für die Planung der „major“-Resektionen (≥ 3 Lebersegmente) und im Besonderen der Subgruppe bei denen ein Hypertrophie-Induktionskonzept in Frage kommt, ist die präoperative Evaluation des Volumens und der Qualität der Restleber von zentraler Bedeutung. Die präoperative bildgebende Messung des Restlebervolumens mittels Computertomographie oder Kernspintomographie ist bereits in den meisten leberchirurgischen Zentren etabliert. Die verfügbaren laborchemischen Untersuchungen und „Scoring“-Systeme (z.B. Child-Pugh-System, MELD-Score) erlauben jedoch nur eine orientierende, indirekte Evaluation der Leberfunktion. Deswegen wurden in den letzten Jahrzehnten mehrere dynamische Leberfunktionstests basierend auf verschiedenen leberspezifischen metabolischen Wegen entwickelt. Die Mehrheit dieser Tests (z.B. der Galaktose-Eliminations-Test, der

Monoethylglycinexylidide-Test) konnten sich nie in der klinischen Praxis durchsetzen [10]. Aktuell sind der Indocyanin-Grün-Clearance-Test (ICG) und der LiMAX-Test, die zwei international führenden, meist angewendeten Tests. Der ICG-Test, etabliert in vielen asiatischen Leberzentren, basiert auf die Aufnahme eines Farbstoffes (ICG) in den Hepatozyten und dessen Ausscheidung in die Galle und wurde bereits, sogar intraoperativ, mit dem Ziel einer „real-time“-Leberfunktionsmessung evaluiert [1, 9, 12, 16]. Der ICG-Test hat jedoch einige relevante Limitationen. Bei cholestatischen Patienten ist die Testanwendung limitiert. Bilirubin und ICG binden kompetitiv an die gleichen organischen Anion-transportierenden Polypeptide, so dass ICG bei einer Hyperbilirubinämie eingeschränkt aufgenommen werden kann [5]. Ein weiterer limitierender Faktor ist die Beeinflussung der ICG-Clearance-Rate durch Veränderungen im hepatischen Blutfluss, z.B. durch intrahepatische Shunts, die somit die Aussagekraft des Tests verringern [14]. Interessanterweise gab es während der anhepatischen Phase bei Lebertransplantationen eine Plasma-Clearance von ICG, was auf eine extrahepatische ICG-Aufnahme hinweist [15].

Zu diesen Punkten zeigt der LiMAX-Test, verbreitet in westlichen (hauptsächlich deutschsprachigen) Zentren eine eindeutige Überlegenheit. Dieser Test basiert auf der leberspezifischen Metabolisierung von ^{13}C -Methacetin durch das Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) zu $^{13}\text{CO}_2$ und Paracetamol. Nach intravenöser Applikation von ^{13}C -Methacetin wird aus der Expirationsluft das Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ gemessen. Die Arbeitsgruppe von Martin Stockmann zeigte 2009 in einer prospektiven Studie, dass eine Kombination der präoperativen Volumetrie und des LiMAX-Tests eine genaue Kalkulierung der Restleberfunktion erlaubt [15]. Dieselbe Berliner Arbeitsgruppe schlug einen LiMAX-basierender Entscheidungsalgorithmus für Leberresektionen vor und zeigte mit seiner Anwendung bei 1170 Hepatektomien eine Verringerung des PHLF und der PHLF-relevanten Letalität [7]. Der LiMAX-Test verfügte in seiner klinischen Evaluation über eine exzellente Reproduzierbarkeit. Die Allgemeinanästhesie hatte bei nicht abdominalen Eingriffen keinen erkennbaren Einfluss auf die perioperativen LiMAX-Testergebnisse [6].

Sowohl der ICG-Test als auch der LiMAX-Test verbergen durch Messung der globalen Leberfunktion möglichen funktionelle Vor- oder Nachteile der zu erhaltenden Segmente.

Eine Evaluation der intraoperativen Anwendung von ^{13}C -Atemtests bei leberchirurgischen Eingriffen liegt bisher nicht vor. Ein intraoperatives „real-time“-Monitoring der Leberfunktion anhand der ^{13}C -Methacetin-Lebermetabolisierung wäre bei kritischem intraoperativem Befund zur Entscheidungsfindung sehr hilfreich. Ein Abklemmen der Gefäße der zu resezierenden Leberseite/Lebersegmente könnte eine genaue Funktionsmessung der Restleber („remnant-liver“) erlauben. Außerdem könnten bei Resektionen mit erforderlicher ausgedehnter Hiluspräparation (z.B. bei Klatskin-Tumoren) und Gefäßvariationen, die Folgen dieser Präparation auf die Leberfunktion unmittelbar intraoperativ erkannt werden.

3. Ziel und Hypothesen der Studie

3.1. Ziel der Studie

Ziel dieser Pilotstudie ist die Evaluation der intraoperativen, „real-time“- Messung der Leberfunktionskapazität mit dem ^{13}C -Methacetin-Atemtest bei leberchirurgischen Eingriffen in einer explorativen, hypothesen-generierenden Intention. Hierbei wird die intraoperative Metabolisierung der leberspezifischen ^{13}C -Methacetins evaluiert und zu dem Lebervolumenverlust korreliert.

3.2. Hypothese

Die intraoperativen Werte des ^{13}C -Methacetin-Atemtests vor und nach der Resektion entsprechen den jeweiligen prä- und postoperativen Werten.

3.3. Sekundärhypothesen:

Die Reduktion der ^{13}C -Methacetin-Atemtest-Werte post resectionem entspricht der Reduktion des Lebervolumens durch die Resektion.

Die Okklusion segmentaler Gefäße wirkt ähnlich zu der Resektion der okkludierten Lebersegmente auf die ^{13}C -Methacetin-Atemtest-Werte.

4. Zielgrößen:

Hauptzielgröße: Der LiMax-Wert [15].

Nebenzielgrößen:

- Die „delta-over-baseline“(DOB)-Werte an repräsentativen Zeitpunkten und die DOB-Kurve.
- Postoperative Komplikationen in einem 90-Tage-"Follow-up" nach modifizierter Clavien-Dindo-Klassifikation [3] sowie 30- und 90-Tage-Letalität in Korrelation mit den o.g. Messungen.
- Das PHLF wie durch die „50–50-Criteria“ [2], den „peak-Bilirubin“-Wert[11], die International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)-Definition[13] und das „Hyder et al. Risk Score“ [4] geprüft .

5. Untersuchungsdesign:

Die Studie wird nach den Anforderungen der Deklaration von Helsinki und nach den ICH E6 (R1)- GCP (International Conference on Harmonization- Guideline for Good Clinical Practice / Mai 1996) durchgeführt.

In dieser Studie werden monozentrisch, prospektiv alle Patienten erfasst, die sich im einjährigen Zeitraum ab Studienbeginn an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der

Asklepios Klinik Barmbek einer Leberresektion von drei oder mehr Lebersegmenten nach Couinaud unterziehen werden.

Der ¹³C -Methacetin-Atemtest wird perioperativ jeweils einmal prä- und einmal am 1. postoperativen Tag durchgeführt. Intraoperativ wird der Test einmal nach dem Hautschnitt und während der abdominalen Exploration und einmal vor dem Bauchdeckenverschluss in der Blutstillungs- und abschließenden Kontrollphase durchgeführt.

Bei der Subgruppe der anatomischen Eingriffe, bei denen eine Okklusion der segmentalen Gefäße der zu-resezierenden Leber möglich ist, wird der Test einmalig nach dieser Okklusion durchgeführt.

Die entsprechenden Atemtest-Messungen werden mit Hilfe eines tragbaren Messgeräts (ArgosMED GmbH) durch das anästhesiologische Team mit Hilfe der Kooperationspartner durchgeführt und elektronisch als PDF-Datei gespeichert. Um einen Einfluss der intraoperativen Ergebnisse auf das chirurgische Entscheidungstreffen auszuschließen, wird das chirurgische Operationsteam diesbezüglich verblindet.

Perioperativ wird das zu entfernende sowie das verbleibende Lebervolumen bildgebend in Zusammenarbeit mit der Klinik für Radiologie (Prof. Brüning) gemessen. Das Volumen des Resektionspräparats wird mittels Wasserverdrängung unmittelbar nach der Resektion durch die Pathologie (MVZ Hanse Histologikum / Dr. Feyerabend) gemessen.

Die prä-, peri- und postoperativen Patientendaten, namentlich die demographischen Patientendaten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI), die Komorbiditäten, die Operationsart, die Operationsdauer, die Laborwerte sowie die perioperativen Komplikationen in einem Nachbeobachtungszeitraum ("follow-up") von 90 Tagen werden aus der elektronischen Patientenakte erfasst. Die Patientendatendokumentation schließt mit der ärztlichen Kontaktierung und gegebenenfalls Untersuchung der Patienten (in domo oder hausärztlich) ab dem 90. postoperativen Tag ab.

6. Anzahl der Patienten:

Die Anzahl der Patienten in dieser Pilotstudie, die im Zeitraum eines Jahres rekrutiert werden können, wird sich -analog zu ähnlichen Studien für die intraoperative Evaluation des ICG-Tests- auf insgesamt 30 Patienten belaufen.

Die Powerabschätzung wurde mit der Software PASS (Version 15.0.3) und unter Verwendung des Äquivalenztests für die Differenz zweier abhängiger Mittelwerte durchgeführt. Es gibt kein Vorwissen über die zu erwartende Abweichung. In der relevanten Promotionsarbeit von Maximilian Jara werden Abweichungen für nicht lebererkrankte Patienten vor versus nach einer -nicht leberchirurgischen- Operation angegeben [6]. Auch wenn nicht bekannt ist, inwieweit die Ergebnisse auf die geplante Studienpopulation übertragbar sind, werden sie als Orientierung für die Powerabschätzung verwendet. Die beobachtete prozentuale Abweichung betrug hier 2%, mit einer zugehörigen Standardabweichung von 11%. Bei einem zweiseitigen

Fehler 1. Art (α) von 5% und einer Äquivalenzgrenze von 5% würde man mit 30 Patienten eine Power von 39% erzielen.

7. Statistik:

Die statistische Auswertung der anonymisierten Daten wird in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Als deskriptive Kenngrößen werden für normalverteilte Variablen Mittelwert und Standardabweichung berichtet. Für metrische schief-verteilte Variablen werden Median und Quartile angegeben. Für kategorielle Variablen werden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für die primäre Fragestellung werden die mittleren Abweichungen der jeweiligen Messwertpaare in Prozent (präoperativ/intraoperativ vor Resektion und intraoperativ nach Resektion/postoperativ) mit zugehörigen zweiseitigen 95% Konfidenzintervallen berechnet. In sekundären Analysen werden die prozentualen Abweichungen und zugehörigen Konfidenzintervalle stratifiziert für wichtige prognostische Variablen berechnet. Weiterhin werden in sekundären Analysen die intraclass correlation coefficients (ICC) mit zugehörigen Konfidenzintervallen berechnet.

8. Zeitrahmen:

Für die Datenerfassung sowie die anschließende Auswertung der Untersuchungsergebnisse werden 15 Monaten eingeplant.

9. Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Alle einwilligungsfähigen, volljährigen Patienten (> 18 Jahre), die sich innerhalb eines Jahres ab Studienbeginn an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Asklepios Klinik Barmbek einer Leberresektion von 3 oder mehr Lebersegmenten nach Couinaud unterziehen werden.

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit einer Allergie auf Paracetamol oder Methacetin.
- Patienten die einen starken CYP1A2- Agonist (z.B. Ciprofloxacin, Fluvoxamine, Enoxacin, Verapamil) innerhalb der Halbwertszeit dieser Substanzen erhalten haben.

10. Wie werden die Zielgrößen erfasst:

Die Daten werden von den untersuchenden Ärzten pseudonymisiert in eine Microsoft Excel-Datenbank eingetragen und anschließend in eine SPSS-Datei zur statistischen Auswertung übertragen.

11. Risiken:

Die möglichen Risiken und Belastungen für die eingeschlossenen Probanden sind sehr gering. Die perioperative Durchführung des ¹³C-Methacetintests gehört bereits zu der täglichen Praxis mehrerer leberchirurgischer Abteilungen. Die studienbedingte, intraoperative Testdurchführung findet im Rahmen eines normalen Operationsverlaufs durch lediglich Auswertung der Ausatemluft statt. Die Studie hat keinen direkten Einfluss auf die chirurgischen Techniken oder den Operationsverlauf. Die Daten sind dem chirurgischen Operationsteam während des Eingriffs nicht zugänglich und somit haben sie keine Auswirkungen auf die intraoperativen Entscheidungen und Maßnahmen.

Bei jedem Probanden wird bei jeder Messung die Standarddosierung für einen ¹³C-Methacetin-Atemtest (2mg/kg und somit bei Erwachsenen meistens 100-200mg/Test) durch den vorhandenen intravenösen Zugang appliziert. Methacetin wird in der Leber zu Paracetamol metabolisiert und die ergebene intraoperative auch Gesamt-Paracetamoldosis liegt deutlich unterhalb der einmaligen, intravenösen Standard-Paracetamoldosis von 1gr.

12. Versicherung:

Eine Patientenversicherung ist nicht erforderlich, da keine relevanten zusätzlichen Risiken durch die Studie auftreten.

13. Datenschutz:

Alle Patientendaten werden pseudonymisiert. Die Patientenidentität ist lediglich den autorisierten Studienärzten bekannt.

Es ist eine Publikation der Ergebnisse geplant. Die Daten werden hierfür anonymisiert verwendet und die Identität der Patienten in keinem Fall offengelegt.

14. Referenzen:

1. Akita H, Sasaki Y, Yamada T et al. (2008) Real-Time Intraoperative Assessment of Residual Liver Functional Reserve Using Pulse Dye Densitometry. World J Surg 32:2668-2674
2. Balzan S, Belghiti J, Farges O et al. (2005) The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. Ann Surg 242:824-828
3. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A (2004) Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. Annals of Surgery 240:205-213
4. Hyder O, Pulitano C, Firoozmand A et al. (2013) A risk model to predict 90-day mortality among patients undergoing hepatic resection. J Am Coll Surg 216:1049-1056
5. Iimuro Y (2017) ICG Clearance Test and 99mTc-GSA SPECT/CT Fusion Images. Visc Med 33:449-454
6. Jara M (2016) Evaluation und klinischer Nutzen eines 13C-Leberfunktionstests für den Einsatz in der Leberchirurgie. In: Medizinische Fakultät- Charité. Universitätsmedizin Berlin, Berlin

7. Jara M, Reese T, Malinowski M et al. (2015) Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB* 17:651-658
8. Lafaro K, Buettner S, Maqsood H et al. (2015) Defining Post Hepatectomy Liver Insufficiency: Where do We stand? *J Gastrointest Surg* 19:2079-2092
9. Lau L, Christophi C, Nikfarjam M et al. (2015) Assessment of Liver Remnant Using ICG Clearance Intraoperatively during Vascular Exclusion: Early Experience with the ALIIVE Technique. *HPB Surg* 2015:757052
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), (2013) Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0.
11. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK et al. (2007) Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 204:854-862
12. Ohwada S, Kawate S, Hamada K et al. (2006) Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 93:339-346
13. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R et al. (2011) Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 149:713-724
14. Rassam F, Olthof PB, Bennink RJ et al. (2017) Current Modalities for the Assessment of Future Remnant Liver Function. *Visc Med* 33:442-448
15. Stockmann M, Lock JF, Riecke B et al. (2009) Prediction of Postoperative Outcome After Hepatectomy With a New Bedside Test for Maximal Liver Function Capacity. *Ann Surg* 250:119-125
16. Thomas MN, Weninger E, Angele M et al. (2015) Intraoperative simulation of remnant liver function during anatomic liver resection with indocyanine green clearance (LiMON) measurements. *HPB* 17:471-476

15. Unterschrift

Hamburg, den 30.10.2018